

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1900-1901. — N° 92

De l'emploi thérapeutique
DE
L'ÉTHÉR AMYL-SALICYLIQUE
ou Salicylate d'Amyle

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 12 janvier 1901

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Fernand RIOLLET

Ancien externe des hôpitaux de Lyon

Né à Lafat, le 19 janvier 1875



LYON
ASSOCIATION TYPOGRAPHIQUE

Rue de la Barre, 12. — F. PLAN, Directeur

1901



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1900-1901. — N° 92

De l'emploi thérapeutique
DE
L'ÉTHÉR AMYL-SALICYLIQUE
ou Salicylate d'Amyle

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 12 janvier 1901

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Fernand RIOLLET

Ancien externe des hôpitaux de Lyon

Né à Lafat, le 19 janvier 1875



LYON

ASSOCIATION TYPOGRAPHIQUE

Rue de la Barre, 12. — F. PLAN, Directeur

—
1901

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. LORTET.	DOYEN.
LACASSAGNE.	ASSESEUR.
CROLAS	QUESTEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES
MM. PAULET, CHAUVEAU.

PROFESSEURS	
Cliniques médicales.	MM. LÉPINE. BONDET. BARD. PONCET. X...
Cliniques chirurgicales	FOCHIER.
Clinique obstétricale et Accouchements.	GAYET.
Clinique ophthalmologique	GAILLETON.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	PIERRET.
Clinique des maladies mentales.	MONOYER.
Physique médicale.	HUGOUNENQ.
Chimie médicale et pharmaceutique	CAZENEUVE.
Chimie organique et Toxicologie	FLORENCE.
Matière médicale et Botanique.	LORTET.
Parasitologie.	TESAUT.
Anatomie.	RENAUT.
Anatomie générale et Histologie.	MORAT.
Physiologie.	TEISSIER.
Pathologie interne.	AUGAGNEUR.
Pathologie externe.	MAYET.
Pathologie et Thérapeutique générales.	TRIPPIER.
Anatomie pathologique	POLLOSSON (Maurice).
Médecine opératoire.	ARLOING.
Médecine expérimentale et comparée	LACASSAGNE.
Médecine légale	COURMONT.
Hygiène	SOULIER.
Thérapeutique.	CROLAS.
Pharmacologie.	

PROFESSEUR ADJOINT
Clinique des Maladies des Femmes M. LAROYENNE.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES	
Clinique des Maladies des Enfants.	MM. WEILL, agrégé.
Maladies des voies urinaires.	CHANDELUX, —
Maladies des oreilles, du nez et du larynx	LANNOIS, —
Accouchements.	POLLOSSON (Aug.), —
Propédeutique médicale	ROQUE, —
Propédeutique chirurgicale	GANGOLPHE, —
Botanique.	BEAUVISAGE, —

AGRÉGÉS			
MM. BEAUVISAGE.	MM. CONDAMIN.	MM. VALLAS.	MM. PAVIOT.
ROQUE.	DEVIC.	SIRAUD.	NOVÉ-JOSSERAND.
ROUX.	COLLET.	DURAND.	BERARD.
POLLOSSON (A.)	BOYER.	DOYON.	SAMBUG.
ROCHET.	BARRAL.	PIC.	BORDIER.
ROLLET.	MOREAU.		

M. BEAUDUN, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. SOULIER, *Président*; M. WEILL, *Assesseur*;
MM. COLLET et SIRAUD, *Agrégés*.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

AVANT-PROPOS

Nous avons contracté, pendant la durée de nos études, de nombreuses dettes de reconnaissance, et nous sommes heureux de pouvoir apporter aujourd'hui un humble témoignage de gratitude à tous ceux qui nous ont aidé de leurs conseils ou manifesté leurs sympathies.

Nous avons passé les six premiers mois de notre externat dans le service du regretté Professeur Ollier. La nouvelle de sa brusque fin nous a très péniblement affecté; nous n'oublierons jamais la clarté de ses leçons, ses excellents conseils, son extrême bienveillance qui s'étendait jusque sur ses plus modestes élèves.

A l'Hôtel-Dieu nous avons encore été l'externe de M. le Prof. M. Pollosson, ainsi que de MM. Albertin et Tixier, chirurgiens des hôpitaux. Qu'ils soient assurés de notre reconnaissance pour tout ce que nous avons appris auprès d'eux.

Notre seconde année s'est passée dans les services de M. le D^r Vincent, à la Charité, et de M. le D^r Cordier, à l'Antiquaille. Nous ne saurions trop les remercier de nous avoir guidé à travers l'étude un peu spéciale de la clinique chirurgicale infantile et des maladies de la peau.

M. le Prof. Soulier a bien voulu accepter la présidence de notre thèse, après nous avoir donné les conseils que nous avions demandés à sa haute expérience ; qu'il veuille bien agréer l'expression de notre reconnaissance pour le grand honneur qu'il nous fait.

M. le D^r Lyonnet, médecin des hôpitaux, nous a témoigné la plus grande bienveillance, il a bien voulu mettre à notre disposition son recueil d'observations ; il nous a inspiré le sujet de notre thèse ; il peut être assuré de notre vive gratitude.

M. le D^r Chanoz, chef des travaux à la Faculté de médecine, nous a puissamment aidé dans la partie physiologique de notre travail ; nous le remercions très vivement et n'oublierons pas son amabilité envers nous.

A côté de ces dettes de reconnaissance qui ont un caractère professionnel nous en avons contracté beaucoup d'autres : nous ne pouvons remercier en particulier tous ceux qui nous ont manifesté leurs sympathies : que nos amis, dont la franche camaraderie nous a fait passer à Lyon de bien agréables années, se reconnaissent dans ces lignes.

Nous savons tous les sacrifices que nous avons imposés à nos parents durant nos années d'études ; nous ne pourrions jamais trop leur prouver notre

reconnaissance ; le but de nos efforts sera de leur faire oublier, par une constante affection, les longues années que nous avons passées loin d'eux.

Pendant une grande partie de nos études, nous avons vécu à côté de notre frère, partageant avec lui les joies et les ennuis ; notre vœu le plus cher est de nous retrouver bientôt avec lui, en famille.

INTRODUCTION

C'est à l'hôpital de la Croix-Rousse, dans le service de M. le Dr Lyonnet, médecin des hôpitaux, qu'a été employé pour la première fois l'éther amyl-salicylique. C'est là que nous avons pu constater, dès le début, ses effets thérapeutiques.

Les premiers rhumatisants, à qui on l'avait prescrit, en badigeonnage sur les articulations atteintes, accusaient une amélioration très rapide de leurs douleurs, et bientôt une disparition complète. Les mêmes résultats étaient obtenus à la même époque dans diverses névralgies.

Dans ces différents cas, l'éther amyl-salicylique semblait avoir agi comme le salicylate de méthyle, dont l'efficacité aujourd'hui n'est plus douteuse et dont l'emploi s'est vite généralisé. On pouvait bien supposer à *priori* que ces deux dérivés salicylés devaient avoir une action analogue ; mais il était intéressant de les étudier par comparaison ; et, connaissant déjà les avantages, les inconvénients du

salicylate de méthyle, de savoir si, par ses propriétés, par son action physiologique, par les résultats qu'on en obtiendrait, l'éther amyl-salicylique ne méritait pas de lui être préféré.

Ce dernier produit nous paraissait d'odeur plutôt agréable ; aucun des malades du service de M. Lyonnet n'a eu à se plaindre de son emploi ; et dans cette salle d'hôpital où se répand si facilement l'odeur pénétrante et nauséuse du salicylate de méthyle, personne au contraire n'a été incommodé par l'odeur du dérivé amylique. D'autre part nous avons pu remarquer que les phénomènes douloureux avaient disparu chez la plupart des malades avec une grande rapidité ; il nous a semblé que l'alcool amylique, joignant son action calmante, qui est bien manifeste dans l'éther amyl-valérianique par exemple, à celle de l'acide salicylique pouvait être la cause de cet heureux résultat.

Bientôt les intéressants travaux de MM. Chanoz et Doyon établissent que ce produit était peu toxique, qu'il l'était moins que les salicylates de soude et de méthyle. On pouvait donc sans inconvénients employer des doses plus élevées.

Encouragé par les premiers succès obtenus par l'application externe, M. le Dr Lyonnet a expérimenté le salicylate d'amyle en ingestion stomacale ; les premiers résultats ont été assez heureux ; et la médication interne n'a paru avoir aucun inconvénient.

La constatation de ces faits nous a paru assez intéressante pour justifier l'objet de notre thèse.

Nous espérons montrer dans ce travail que l'éther

amyl-salicylique doit être employé de préférence au salicylate de méthyle en applications locales ; qu'on peut le prescrire à l'intérieur sans inconvénients.

Pour ce faire, nous commencerons par une revue rapide de la médication salicylée ; nous verrons les étapes successives parcourues pour essayer de substituer dans beaucoup de cas le mode d'administration par la peau à l'ingestion stomacale.

Dans un second chapitre, nous étudierons la préparation de l'éther amyl-salicylique, ses propriétés physiques et chimiques.

Nous en verrons ensuite les effets physiologiques, insistant plus particulièrement sur la toxicité comparée des salicylates surtout employés jusqu'à présent, avec celui que nous étudions.

Dans un quatrième et dernier chapitre nous traiterons du mode d'administration du salicylate d'amyle, de ses indications et de ses contrindications, des doses qu'on peut employer, et nous en verrons les résultats thérapeutiques.

De la médication salicylée en général.

Nous ne voulons pas faire ici un historique complet de la médication salicylée, mais seulement une revue d'ensemble qui nous permettra de marquer les étapes, déjà très nombreuses, parcourues par la thérapeutique, depuis l'emploi de l'acide salicylique à l'intérieur jusqu'aux derniers dérivés qui lui sont actuellement substitués, soit qu'on les emploie encore par la voie gastrique, ou qu'on se serve de la peau, comme moyen de pénétration.

Avant les travaux de Stricker et de G. Sée qui devaient véritablement vulgariser la médication salicylée, on employait depuis longtemps déjà l'écorce de saule d'une façon empirique, dans le traitement du rhumatisme. Ce n'est que vers le milieu de ce siècle que commencèrent sur ce sujet les premières études scientifiques; alors on extrait l'acide salicylique de la reine des prés, on le retrouve dans l'essence de *Wiultergreen* à l'état d'éther méthylique. Après une

assez longue période de tâtonnements, en 1874 et 1875, Busset et Riess l'emploient dans le traitement de la fièvre typhoïde; enfin, la même année, Stricker montre son influence curative dans le rhumatisme articulaire aigu; et G. Sée peut établir en 1877, devant l'Académie de médecine, un traitement méthodique de cette affection.

Dès la première heure, des maîtres éminents : Dujardin-Beaumetz, M. Jaccoud, M. Lépine (1), contrôlent son efficacité et étendent ses indications; la médication salicylée entraine définitivement dans la pratique.

Sans doute on a voulu, ces dernières années surtout, lui substituer dans certains cas, ce merveilleux médicament qu'est l'antipyrine. M. le Prof. Bondet insiste particulièrement sur la supériorité de ce produit dans les cas de complications cardiaques; nous retrouvons cette opinion dans la thèse de Sourd (2). M. le Dr Clément estime qu'il favorise tout particulièrement la résolution des complications du côté des séreuses (3); et pour lui l'albuminurie n'est pas une contre-indication.

Nous sommes tout disposés à reconnaître qu'on obtient souvent de très bons résultats de l'emploi de l'antipyrine, qui est parfaitement indiqué dans les cas que nous venons de mentionner; et nous avons vu

(1) Lépine : Société médicale des hôpitaux, 1877.

(2) Sourd : Traitement du rhumatisme articulaire aigu par l'antipyrine. — Th. de Lyon (Juillet 1900).

(3) Murgue : thèse de Lyon, 1900.

dans le service de M. le Prof. Bondet des malades ainsi guéris rapidement, après insuccès du salicylate de soude.

Mais ces deux médications ne se substituent pas indifféremment l'une à l'autre ; elles ont toutes deux des avantages et des inconvénients, et leurs indications ne sont pas les mêmes.

Nous disons que la médication salicylée peut avoir des inconvénients.

En effet, les premiers essais thérapeutiques ont été faits avec l'acide salicylique par la voie gastrique : on en donnait de un à quatre grammes par jour, à doses fractionnées, en solution alcoolique, ou dans une potion alcoolisée. Mais l'acide est irritant ; de plus il se transforme dans l'organisme en salicylate de soude : il a paru pour ces raisons préférable d'employer directement le sel, si bien qu'aujourd'hui on a délaissé l'acide dans le traitement du rhumatisme, de la goutte — et qu'on n'utilise plus guère que son pouvoir antiseptique pour l'usage externe en gargarismes.....

Le salicylate de soude est moins irritant, plus soluble, plus efficace que l'acide salicylique. Il est d'un usage courant à des doses variables de 2 à 10 gr. en cachets, ou plutôt en potion ou solution (notons en passant qu'on ne doit pas prescrire le salicylate de soude en potion avec du sirop de groseille ou du sirop de limon, qui contiennent des acides et peuvent décomposer ce sel), et donne d'excellents résultats, non seulement dans le rhumatisme articulaire, surtout à sa période aiguë inflammatoire,

par son action sur la fièvre, sur la douleur, sur les gonflements des articulations ; mais encore dans l'orchite blennorrhagique, même dans la pleurésie séro-fibrineuse. Il agit par ses propriétés éliminatrices dans la goutte, et occupe un des premiers rangs dans la thérapeutique des maladies du foie.

Mais, comme l'acide salicylique, le salicylate de soude peut ne pas être sans dangers : consécutive-ment à son emploi, on a noté des accidents cardiaques, avec augmentation passagère de la pression artérielle, et accélération du courant sanguin. Si le rein est malade on peut avoir des accidents graves.

Sur le tube digestif, 2 à 3 grammes d'acide salicylique, pris en une journée et répétés donnent lieu fréquemment à des nausées, à des vomissements, avec parfois sensation de brûlure à la gorge et dans l'estomac ; souvent aussi il y a de la diarrhée.

Sur le système nerveux, avec une dose un peu forte, quelquefois avec 4 gr. on provoque des bourdonnements, une diminution de l'acuité auditive ; des doses massives donneraient des troubles visuels, du délire, même des collapsus ; on observe couramment des phénomènes subjectifs, bruits de cloche, bruits de torrent, un état vertigineux et une sorte d'ivresse (Soulie).

On a noté encore, bien qu'exceptionnellement, des troubles dyspnéiques ; on a rapporté même des cas d'hématuries, d'hémorrhagies diverses, d'œdème des membres inférieurs.

Sans exagérer ces inconvénients qui sont communs à l'acide salicylique et au salicylate de soude, nous

pouvons répéter avec tous les auteurs que leur emploi est nettement contre-indiqué :

1° Dans tous les cas de néphrite ;

2° Toutes les fois que le cœur est affaibli ;

3° Dans la grossesse, car la médication salicylée à l'intérieur pourrait provoquer des contractions utérines.

Il est d'autres raisons encore qui limitent leur usage ; les rhumatisants ont généralement les voies digestives en mauvais état ; souvent ils ne peuvent tolérer l'usage interne du salicylate de soude ; ou bien, après quelques semaines, pendant lesquelles ce médicament a été absorbé facilement, sans qu'on sache pourquoi, brusquement, survient une intolérance très marquée ; elle se manifeste surtout par le dégoût des aliments (1).

C'est qu'à la longue, certains médicaments, pour être excellents en soi, n'en exercent pas moins une action nocive sur les voies digestives ; nous savons bien aujourd'hui que des dyspepsies ont été très souvent aggravées, sinon provoquées par l'abus qu'on en a fait.

Ces raisons ont conduit à employer d'autres voies d'administration du salicylate de soude, la voie rectale par exemple, par laquelle on le fait prendre aujourd'hui très fréquemment ; elles ont conduit aussi à varier les médicaments ingérés ; et, après le salicy-

(1) L. Lapina. — Traité du rhumatisme et d'autres affections justiciables de la médication salicylée par le salicylate de méthyle en applications locales. (Th. de Paris, 1898).

late de soude, on a cru trouver dans d'autres dérivés salicylés, des agents qui n'en auraient pas les inconvénients.

On ne peut guère préconiser le salol ou salicylate de phényle dans les affections rhumatismales, il est trop toxique, ne se dédouble dans l'organisme que d'une façon inconstante et peut exposer à des accidents ; il doit être réservé pour d'autres usages.

Le salophène a donné de meilleurs résultats. C'est un éther salicylique de l'acétylparamidophénol, corps peu toxique. Il ne se décompose que dans l'intestin et lentement ; grâce à cette particularité, l'acide salicylique n'étant jamais en grande quantité dans l'organisme, n'exercerait pas d'effet secondaire désagréable sur l'estomac, ni le système nerveux.

A la dose moyenne de 3 à 4 gr., le salophène est bien toléré (Gaillard) (1) ; il est inodore, insipide, avantage qu'il a sur le salicylate de soude, dont il ne paraît pas avoir les inconvénients. Il a été employé avec succès dans le rhumatisme articulaire aigu et subaigu, dans la goutte, la sciatique, mais semble surtout avoir de bons effets dans les céphalalgies, la chorée, et dans l'influenza.

On a voulu réunir dans la salipyrine, ou salicylate d'analgésine, les indications des salicylates et celles de l'antipyrine. Pour que son action soit bien manifeste dans les cas de rhumatisme, sciatique, grippe, où on emploie ce médicament, il faut des doses assez fortes qui ont provoqué quelquefois des troubles

(1) Gaillard. *Presse méd.*, 10 juillet 97.

divers, évidemment dus aux corps qui les composent.

L'aspirine, qu'on a récemment introduite dans la thérapeutique, est un acétyl-éther de l'acide salicylique. Il serait dépourvu des inconvénients multiples de ce dernier et n'aurait pas d'action dépressive sur le cœur. D'un goût agréable, il a les mêmes indications que le salicylate, se donne à la dose de 1 gr. en cachets ou dans un peu d'eau sucrée. Nous l'avons vu employer dans le service de M. le Dr Lyonnet, les résultats, dans deux observations, n'ont pas paru très favorables, il provoque souvent des sueurs.

La crainte de provoquer des troubles digestifs ou de les aggraver, a surtout eu l'heureuse influence de faire employer plus fréquemment la voie sous-cutanée et les applications locales externes. Mais les injections hypodermiques étant très douloureuses, on ne peut guère utiliser ce moyen.

C'est pourquoi on a cherché à employer d'abord l'acide salicylique en applications locales, le salicylate de soude, surtout le salicylate de méthyle, et enfin l'éther amyl-salicylique.

M. le Dr Bourget, professeur à Lausanne, a publié dans la *Revue Médicale de la Suisse Romande* du 20 septembre 1893, des résultats très précis sur la quantité d'acide salicylique absorbé par la peau dans les 24 heures, soit en l'incorporant à des pommades, soit en solution. Pour ses recherches, il s'est servi de diverses préparations dans lesquelles l'acide salicylique entraît à la dose de 10 %, il a employé le glycérolé d'amidon, la vaseline, l'axonge, et,

recherchant alors l'acide salicylique dans l'urine, il a constaté qu'il y apparaissait tardivement, et que l'élimination se prolongeait pendant longtemps : En incorporant l'acide à de la lanoline, de l'axonge et de l'essence de térébenthine, il a pu voir que l'absorption se faisait beaucoup plus vite, et que l'élimination était plus rapide. Il était bien évident que c'était l'essence de térébenthine, irritant et caustique, altérant l'épiderme, qui avait favorisé dans cette dernière expérience la pénétration par la peau.

En 1895, MM. Linossier et Lannois démontrent que l'acide salicylique, étant légèrement volatil à 35°, peut être absorbé directement par la peau saine, mais en très petite quantité.

Cependant l'acide ne peut-être employé avantageusement par la voie cutanée ; l'épiderme, en effet, devient rouge, luisant, les frictions sont douloureuses et l'absorption est très irrégulière, puisqu'elle dépend du degré d'altération de la peau.

C'est alors que, bien convaincus que seuls les corps sensiblement volatils à la température ordinaire sont absorbés en quantité notable par la peau saine, MM. Lannois et Linossier ont pensé au salicylate de méthyle pour obtenir la pénétration de l'acide salicylique dans l'organisme.

Leurs expériences ont parfaitement démontré que le salicylate de méthyle s'absorbe très bien par la peau qui n'est pas altérée (1). Ils se sont servis pour

(1) Linossier et Lannois : De l'absorption cutanée, et de son application à la médication salicylée. (*Bulletin de l'Acad. de Méd. Mars 1896*).

cela de deux cylindres en toile métallique concentriques ; sur le cylindre externe ils ont appliqué des compresses imprégnées de salicylate de méthyle, tenant ainsi ces compresses éloignées de la peau d'environ un centimètre. Le tout était entouré d'un sac de caoutchouc exactement fermé à ses deux extrémités. Ainsi l'acide salicylique qu'on retrouvait dans l'urine n'avait pu être absorbé que par la peau. Les résultats ont été concluants : après l'application locale de salicylate de méthyle, soit d'après l'expérience précédemment décrite, soit en badigeonnage, on a constaté que le salicylate de méthyle s'absorbe aussi bien par la peau que le salicylate de soude par la voie stomacale ; et à l'inverse de ce qu'on avait remarqué dans l'application externe de l'acide salicylique, on a pu voir qu'avec le salicylate de méthyle, la réaction caractéristique dans l'urine, c'est-à-dire l'élimination, augmente à mesure qu'on en prolonge l'application.

Le grand avantage de la médication externe c'est de supprimer la douleur avec une rapidité parfois surprenante, c'est d'agir sur l'état local d'abord et aussi sur la maladie générale.

A vrai dire, on n'obtient pas toujours d'action bien marquée sur la fièvre, ni sur la température ; mais la médication externe n'en conserve pas moins ses indications.

D'autre part, le salicylate de méthyle ne produit ni malaise, ni vertiges, ni bourdonnements ; et à ce propos MM. Lannois et Linossier se demandent s'il faut supposer que les bourdonnements d'oreilles sont des phénomènes d'origine gastrique, ou s'il faut

admettre plutôt que l'absorption du salicylate de méthyle étant moins brusque que l'absorption intestinale du salicylate de soude, correspondrait à l'administration de doses très fractionnées.

Quoi qu'il en soit, après avoir bien établi que le salicylate de méthyle était absorbé par la peau saine rapidement et régulièrement, ce qui permet un dosage exact; après avoir constaté que la médication externe pouvait éviter certains inconvénients du salicylate de soude à l'intérieur, et qu'elle agissait particulièrement sur l'élément douleur, on a pu formuler les indications des applications externes, et on les a employées de préférence à la médication par la voie stomacale dans les cas

d'intolérance gastrique,

de rhumatisme aigu très douloureux,

de rhumatisme subaigu et chronique,

et c'est ici surtout le médicament de choix. On les a employées encore dans certaines arthrites gonococciques, et, comme analgésique, dans les pleurésies, les névralgies, dans la sciatique.

Dans le plus grand nombre des cas, d'ailleurs, on a employé concurremment le salicylate de soude à l'intérieur, lorsqu'il n'y avait pas de contre-indications, et le salicylate de méthyle par la voie cutanée.

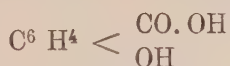
Mais ce dernier médicament lui aussi a ses inconvénients, la façon dont on l'applique sur un membre qu'on entoure, après le badigeonnage, de tarlatane et d'ouate, provoque une chaleur souvent très désagréable; et surtout l'odeur pénétrante et nauséuse du salicylate de méthyle incommode trop souvent les

malades et leur entourage, particulièrement dans une salle d'hôpital. Enfin ce produit est encore relativement assez toxique.

Pour ces diverses raisons, après avoir pris connaissance des travaux de MM. Chanoz et Doyon sur les propriétés physiologiques de l'éther amyl-salicylique, M. le Dr Lyonnet, espérant trouver dans l'emploi de ce produit tous les avantages que les auteurs s'accordent à reconnaître au salicylate de méthyle, sans craindre les mêmes inconvénients, l'a employé le premier sur des rhumatisants, dans son service de l'hôpital de la Croix-Rousse. Il espérait même que ce produit, par son radical amyle, avait des propriétés calmantes et analgésiques plus marquées que le salicylate de méthyle. Les premiers résultats obtenus ont été très favorables à cette idée, comme il nous a été permis de le constater.

Préparation. — Propriétés physico-chimiques

L'acide salicylique est un corps à fonction mixte, doué à la fois des propriétés acide et phénol. Il a pour formule :



Par son côté acide (CO.OH) il forme des sels et éthers avec les bases, alcools et phénols.

Par son groupement phénolique (OH) il donne des phénates et éthers avec les bases et alcools.

Avec l'alcool amylique, en particulier, qui a pour formule :



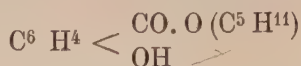
il peut donner naissance à trois éthers différents :

a) l'éther résultant de la soudure de l'alcool amylique et du groupement acide de l'acide salicylique ;

b) l'éther résultant de la combinaison de l'alcool amylique avec le groupement phénol ;

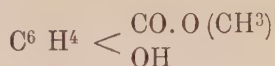
c) l'éther double dans lequel une molécule d'alcool amylique est fixée sur chacun des groupes acide et phénol.

Celui que nous étudions a pour formule :



c'est donc celui qui dérive de l'acide salicylique par soudure de l'alcool amylique et du groupement acide, avec élimination d'une molécule d'eau.

Si nous comparons cette formule avec celle du salicylate de méthyle :



on voit qu'il y a simplement substitution du radical amyle C^5H^{11} au radical méthyle CH^3 .

PRÉPARATION.

On prépare d'abord une solution d'acide salicylique pur dans l'alcool amylique pur. On fait passer dans cette solution pendant quarante-huit heures un courant de chlore sec et pur; on distille ensuite dans un appareil à distillation fractionnée et sous une pression de deux millimètres de mercure. On recueille ce qui passe à 115° , et on distille une seconde fois en présence de chlorure de calcium. On obtient ainsi l'éther amyl-salicylique ou salicylate d'amyle à l'état de pureté (1).

(1) M. Carra, ex-pharmacien adjoint des hôpitaux de Lyon, qui le premier a préparé le salicylate d'amyle, lui a donné le nom d'amylénol.

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES

Le salicylate d'amyle ainsi préparé est un liquide très légèrement ambré, huileux, plus dense que l'eau; sa densité est en effet de 1043 à 31° (Chanoz et Doyon). Sous la pression de 760 millimètres de mercure, il entre en ébullition vers 250°, il est très réfringent : à 31° son indice pour la raie D du sodium est 1,520; (Chanoz et Doyon).

L'odeur de l'éther amyl-salicylique est plutôt agréable, rappelant le salol et la mandarine, sa saveur est chaude et piquante.

Insoluble dans l'eau, il est soluble dans l'alcool, le chloroforme, l'éther, les huiles essentielles et les huiles grasses. Agité avec la bile, il donne une émulsion assez stable; le suc pancréatique *in vitro*, comme l'ont montré MM. Doyon et Chanoz, n'a aucune action.

Sur les conseils de M. le Prof. Soulier, nous avons cherché à savoir si l'éther amyl-salicylique dissolvait la cholestérine et les calculs biliaires *in vitro*.

Nous avons constaté que 1 gr. de cholestérine se dissout immédiatement sans laisser de résidu, dans 10 gr. de salicylate d'amyle.

Quant aux calculs biliaires, nous savons que leur composition est excessivement variable; on y trouve par ordre de fréquence, la cholestérine, les pigments, puis des sels biliaires, de la graisse, des savons calcaires, du mucus, des sels minéraux...

La plupart de ces calculs ont une composition mixte ; quelques-uns, très colorés, sont surtout constitués par les pigments biliaires et renferment très peu de cholestérine ; d'autres sont formés presque en totalité de matières minérales, surtout de carbonate et de phosphate de chaux. Mais la plupart du temps les calculs biliaires contiennent surtout de la cholestérine avec une assez grande quantité de sels biliaires ; ils sont alors blancs, légers, translucides et gras au toucher.

Il est bien évident que les différentes variétés de calculs biliaires ne se comportent pas de la même façon avec l'éther amyl-salicylique.

Une expérience pratiquée avec un calcul du poids de 1 gr. 25, ayant tous les caractères physiques des calculs de cholestérine, nous a donné un résidu d'environ 0 gr. 40 centigrammes ; l'éther amyl-salicylique a donc dissout environ 70 % du poids total ; c'est la proportion de cholestérine habituellement contenue dans ces calculs. (Hugounenq). Nous nous croyons donc autorisé à dire que les calculs biliaires seront d'autant plus solubles dans la salicylate d'amylole qu'il contiendront une plus grande proportion de cholestérine.

Cette action dissolvante sur la cholestérine et sur les calculs biliaires *in vitro* peut avoir une grande importance, et il est permis de supposer que l'éther amyl-salicylique peut avoir, comme le valérianate d'amylole, une action très favorable dans de nombreux cas de lithiasse biliaire et de coliques hépatiques.

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES.

Comme tous les salicylates, l'éther amyl-salicylique en dissolution alcoolique neutre donne, avec le perchlorure de fer dilué et les sels ferriques neutres, une belle coloration violette caractéristique.

Si on l'agite avec de l'eau distillée, l'éther n'est pas dissout, car après filtration, l'eau ne donne pas de réaction nette avec le perchlorure de fer.

Si une coloration légère se produit, elle est due à l'acide salicylique libre ; on purifie alors le produit en l'agitant avec une dissolution étendue de carbonate de sodium et en décantant.

Les alcalis le saponifient à chaud donnant un salicylate alcalin et de l'alcool amylique.

Les propriétés en somme sont celles des autres salicylates alcooliques.

Action physiologique.

L'étude physiologique de l'éther amyl-salicylique a été faite de la façon la plus complète par MM. Doyon, professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Lyon, et Chanoz, chef des travaux. Nous ne pouvons faire mieux que de résumer ici leurs importantes recherches (1).

Dégageons d'abord un fait particulièrement intéressant, et qui a surtout attiré l'attention des expérimentateurs.

Introduit par la voie stomacale, l'éther amyl-salicylique se dédouble dans l'organisme en alcool amylique qui y est très probablement comburé, et en acide salicylique, et c'est le foie qui paraît être l'agent exclusif de ce dédoublement, comme le démontrent les expériences de MM. Doyon et Chanoz que nous croyons devoir reproduire en entier.

(1) Chanoz et Doyon. Contribution à l'étude d'un éther amyl-salicylique. Action saponifiante du foie sur cet éther. *Journal de physiologie et de pathologie générales*, Sept. 1900. *Lyon Médical*, 5-12 août 1900. 13^e Congrès de Médecine (Paris, 1900).

« A. *Expériences in vivo.* — On injecte dans une branche de la veine porte une dose mortelle d'éther amylo-salicylique (2 à 3 cc. pour un lapin). L'autopsie étant pratiquée au bout de 15 à 20 minutes, on perçoit très nettement au niveau du foie l'odeur de l'alcool amylique.

Cette odeur devient ensuite plus nette si l'on sectionne l'organe. De plus, si l'on traite le foie par l'eau froide, on obtient une solution qui donne nettement la réaction de l'acide salicylique avec le perchlorure de fer.

B. *Expériences in vitro.* — On recueille sur un animal le sang et les principaux organes : foie, rate, pancréas, poumons, reins, cerveau. On broie un poids égal de ces organes au mortier avec une quantité déterminée de sable lavé et d'éther amylo-salicylique, puis l'on porte ces divers échantillons à l'étuve. On opère de même avec le sang. Après quelques heures, on perçoit très nettement l'odeur de l'alcool amylique dans le tube contenant le foie. Les autres tubes ne présentent pas cette odeur à un degré caractéristique. Si l'on épuise par l'eau froide les échantillons placés à l'étuve; et si l'on additionne les liqueurs filtrées de Fe^2Cl^6 , on constate que la réaction de l'acide salicylique est très nette avec le foie.

Le foie, lavé avec soin au moyen d'une solution physiologique de chlorure de sodium introduite par la veine porte et l'artère hépatique, produit les mêmes effets que le foie non lavé.

Le foie bouilli est sans action sur l'éther ».

Le foie vivant exerce donc une action saponifiante propre sur l'éther amyl-salicylique. Ce pouvoir dédoublant du foie est très intéressant à constater : il est fort possible que des expériences futures montrent qu'il s'applique à d'autres composés.

ABSORPTION. — L'absorption de l'éther amyl-salicylique se fait aussi bien, quel que soit le mode d'administration, sous la peau, dans les séreuses, dans les veines ou les artères, ou par la voie gastro-intestinale, mais avec plus ou moins de rapidité, suivant la voie d'absorption.

Dans leurs expériences sur la grenouille, le cobaye, le lapin, la poule et le chien, MM. Chanoz et Doyon ont bien établi que l'apparition des phénomènes consécutifs, très rapide si on injecte directement le produit dans les vaisseaux sanguins, est rapide encore si on l'injecte dans les séreuses, plus lente enfin si l'on introduit cet éther dans le tissu cellulaire ou si on l'applique sur la peau.

Par le tube digestif, l'absorption a lieu principalement au niveau de la première portion de l'intestin grêle, comme on l'a constaté en déposant le produit dans différentes parties du tube digestif, isolées entre deux ligatures, et recherchant ensuite l'acide salicylique dans les produits de sécrétion. (Chanoz et Doyon).

ELIMINATION. — Nous n'avons pas à revenir sur les transformations que subit ce produit dans l'organisme; mais que deviennent les produits de dédoublement? L'alcool amylique est probablement comburé, on n'en retrouve aucune trace, — quant à

l'acide salicylique on le caractérise facilement dans les sécrétions, notamment dans les urines et dans la bile.

Pour rechercher l'acide salicylique dans l'urine, s'il y est en assez grande proportion, il suffit d'ajouter le liquide neutre d'une dissolution aqueuse de perchlorure de fer, on obtient immédiatement la coloration violette caractéristique.

Si la proportion excrétée est faible on peut encore obtenir la réaction. Pour cela, on agit à plusieurs reprises l'urine acidifiée par l'acide sulfurique avec de l'éther éthylique; la solution filtrée et évaporée donne, après neutralisation, un extrait qui se colore en violet par le perchlorure de fer dilué.

En recherchant cette réaction caractéristique dans l'urine, on peut juger de la rapidité de l'élimination. Après une injection faite dans le tissu cellulaire sous-cutané du cobaye ou du lapin, on a retrouvé encore, après douze jours, des traces d'acide salicylique. Après avoir introduit 10 gr. du produit dans l'estomac d'un chien, on retrouvait encore cinq jours après la réaction.

L'élimination se fait sous forme d'acide salicylurique, que MM. Chanoz et Doyon ont pu isoler des urines de chiens, de lapins, de cobayes : « L'urine acidifiée par SO^4H^2 est à plusieurs reprises épuisée par de l'éther éthylique dans un tube à brome. La solution éthérée évaporée donne un extrait jaune brun; on le reprend par l'eau, on aiguise d'acide sulfurique et décolore par le noir animal. Après filtration on évapore lentement : de fines aiguilles en gerbes

apparaissent que l'on peut purifier par de nouvelles cristallisations. On a ainsi de l'acide salicylurique que l'on pourrait débarrasser de l'acide salicylique mélangé en enlevant ce dernier corps par un courant d'air chaud. »

Ces auteurs n'ont pas non plus constaté d'élimination notable par le poumon, ni d'éther amyl-salicylique, ni d'alcool amylique.

TOXICITÉ. — Quelle est la dose toxique du salicylate d'amyle ? Est-il plus ou moins dangereux à manier que le salicylate de soude ou de méthyle ?

Rappelons d'abord que :

Par l'ingestion stomacale, un gramme de salicylate de soude tue un lapin de 2 kilogr. (1) ; pour le chien, la dose mortelle est de 1 gr. pour 5 kilogr.

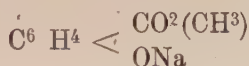
Par la même voie, chez l'homme qui est particulièrement sensible à cette substance, cette dose variée, suivant les susceptibilités individuelles de 12 à 30 grammes. — On admet que 8 grammes d'acide salicylique, et plus de 12 grammes de salicylate de soude peuvent faire naître des phénomènes inquiétants : nous savons déjà que des doses plus faibles ne sont pas sans provoquer fréquemment divers troubles.

MM. Chatin et Guinard (2) ont publié récemment dans le *Lyon Médical* un travail très documenté

(1) Nothnagel et Rosbach. — *Traité de thérapeutique et de matière médicale.*

(2) Chatin et Guinard. — Contribution à l'étude pharmacodynamique de certains produits salicylés : Salicylate de méthyle sodé, et Salicylate de méthyle (*Lyon Médical*, 5 août 1900 et suivants).

relatant de nombreuses expériences faites sur les animaux pour déterminer l'action physiologique du salicylate de méthyle, et du salicylate de méthyle sodé, nouveau produit préparé dans le laboratoire de M. le prof. Barbier, de la Faculté des sciences de Lyon, et qui a pour formule :



MM. Chatin et Guinard ont d'abord montré que, en injection intraveineuse, l'équivalent toxique de ce dernier dérivé salicylé est pour le chien de 0 gr. 88; pour le lapin, il varie de 1 gr. 45 à 1 gr. 55.

Pour le salicylate de méthyle, ces expérimentateurs ont trouvé les chiffres suivants:

Injection intraveineuse chez le chien, équivalent toxique 0,20 à 0,25.

Chez le lapin, les chiffres sont un peu plus élevés et varient de 0,43 à 0,53.

En injections sous-cutanées, la dose mortelle a été de 10 cc. chez un chien de 5 kilos.

Il résulte de ces expériences, non seulement que le salicylate de méthyle est beaucoup plus toxique que le salicylate de méthyle sodé; mais encore, si nous comparons ces résultats avec ceux que nous fournissent MM. Chanoz et Doyon, qu'il l'est beaucoup plus que l'éther amyl-salicylique.

Une injection intraveineuse de ce produit tue le lapin et le chien en quelques minutes; la dose nécessaire varie de 0 gr. 50 à 0 gr. 80 par kilogramme.

Dans les séreuses, il faut injecter une dose d'au

moins 1 gramme par kilogramme, et la mort n'arrive que lentement.

Les animaux résistent aux injections hypodermiques faites avec une dose de 10 gr. par kilo.

Par la voie gastrique, on n'a pu obtenir d'intoxication mortelle, bien qu'on ait administré à un chien de taille moyenne 20 gr. de salicylate d'amyle.

Il nous est difficile de faire un tableau comparatif de l'équivalent toxique des divers composés salicylés que nous venons de passer en revue, mais d'après les chiffres que nous avons rapportés, il est facile de se rendre compte que : Si l'acide salicylique est plus toxique que le salicylate de soude, celui-ci l'est plus que le salicylate de méthyle, et ce dernier plus encore que l'éther amyl-salicylique, on n'aura donc à craindre par les applications externes de ce produit aucun inconvénient ; de même on pourra, par l'injection stomacale dans certains cas, éviter les dangers que fait courir l'emploi du salicylate de soude.

MM. Chatin et Guinard ont pu constater, en rapprochant les résultats de leurs expériences propres sur le salicylate de méthyle de ceux déjà obtenus dans le laboratoire de Chauveau sur l'acide salicylique et le salicylate de soude, que ces divers produits avaient une action analogue, produisaient à peu près les mêmes effets.

On en peut dire autant de l'éther amyl-salicylique. L'absorption de ce produit ne modifie pas sensiblement la pression sanguine. Si on en injecte une dose élevée dans les veines ou dans les séreuses, on provoque chez l'animal soumis à l'expérience des convul-

sions principalement cloniques, avec contraction pupillaire. Il peut y avoir des vomissements et de la diarrhée ; on voit aussi la respiration, d'abord très rapide, se ralentir peu à peu ; on perçoit de nombreux râles dans la poitrine. Les sécrétions sont très exagérées, et il y a une vaso-dilatation généralisée. (Chanoz et Doyon).

Dans ces temps derniers l'attention a été particulièrement éveillée sur les phénomènes d'œdème pulmonaire qu'on a fréquemment trouvés à l'autopsie des animaux soumis à l'intoxication salicylique ; nous devons en dire quelques mots :

Au cours de leurs expériences, MM. Chatin et Guinard avaient constaté que, injecté dans le système vasculaire ou dans les séreuses, le salicylate de méthyle provoquait très rapidement de l'œdème aigu du poumon. Si chez un lapin on en injecte une dose convenable dans la veine marginale de l'oreille, on trouve facilement à l'autopsie les signes caractéristiques de cet œdème. MM. Teissier et Guinard, après avoir au préalable intoxiqué un chien avec du salicylate de méthyle, excitant le bout central du vago-sympathique observent que cet œdème se produit très rapidement (1).

Plus tard, MM. Doyon et Chanoz reproduisent ces mêmes phénomènes avec l'éther amyl-salicylique dont ils constatent la puissante action œdématogène. Mais il est de la plus haute importance de faire remar-

(1) J. Teissier. Œdème aigu du poumon. 13^e Congrès de Médecine et thèse de Miécamp. (Thèse de Lyon, Décembre 1900) *Presse Médicale*, Août 1900.

quer que l'œdème pulmonaire a été provoqué après l'emploi de doses massives, et en injections intra-veineuses.

Ces phénomènes ont pu être observés aussi à la suite d'injections dans les séreuses; mais on ne les a jamais reproduits en se servant de la peau, du tissu conjonctif sous-cutané ou du tube digestif, comme voie d'absorption, malgré les très fortes doses qu'on a employées.

Nous en pouvons dire autant de la résistance des globules rouges au laquage, après injections intra-veineuses de salicylate de méthyle ou d'amyle. M. le Prof. Tessier et M. le Dr Chanoz ont cherché à savoir si sous l'influence de l'intoxication, il ne se produisait pas dans le sérum sanguin des altérations aptes à modifier sa concentration moléculaire, et par conséquent son pouvoir osmotique. Ils se sont adressés pour cela à l'hématolyse, et après avoir pris du sang avant l'expérience d'abord, dès l'apparition des premiers symptômes d'œdème ensuite, ont distribué un centimètre cube du sang prélevé dans deux séries de tubes contenant chacun 20 cc. d'une dissolution de chlorure de sodium de titre variable. Ces auteurs ont alors constaté, au moyen du réactif hématolyse, que, après production d'œdème, sous l'influence de l'intoxication la résistance des globules rouges au laquage avait diminué.

Une autre expérience faite par MM. Chanoz et Doyon avec l'éther amyl-salicylique a donné des résultats concordants.

Mais nous répétons que pour obtenir la production

d'œdème, comme la diminution de résistance des globules rouges au laquage dans ces diverses expériences, on a employé les injections intraveineuses à doses massives.

Ces expériences sont des plus intéressantes ; mais si elles montrent qu'on peut provoquer l'œdème aigu du poumon, qu'on a retrouvé plusieurs fois à l'autopsie des animaux, par certains modes d'administration du salicylate de méthyle, ou du salicylate d'amyle, elles ne se produisent pas lorsque l'on se borne à faire une application cutanée du médicament, ou qu'on l'introduit dans le tube digestif directement.

Par conséquent, en clinique, on n'aura pas à se préoccuper de ces inconvénients.

Emploi thérapeutique.

L'éther amyl-salicylique a été employé surtout en applications locales, sur la peau, au niveau des régions douloureuses ; pour son administration on a suivi la méthode déjà conseillée par MM. Linossier et Lannois pour le salicylate de méthyle.

USAGE EXTERNE. — MODE D'EMPLOI. — DOSES.

La région sur laquelle on veut agir est badigeonnée avec une quantité variable du produit pur : la dose employée est en moyenne de 2 à 3 gr. On entoure alors la région d'une toile à la gutta imperméable, pour éviter que le salicylate d'amyle volatil se répande dans la salle, et en favoriser l'absorption ; on recouvre le tout d'une couche d'ouate, et on fixe avec des bandes.

Par ce procédé, contrairement à ce qui se produit avec l'acide salicylique, appliqué sur la peau, on est

assuré d'une absorption régulière et assez rapide; on n'observe ni inflammation, ni rougeur d'aucune sorte; on n'a jamais noté l'ombre d'intolérance; on n'a observé ni les bourdonnements d'oreille, ni les vertiges qui sont fréquents avec le salicylate de soude à l'intérieur; il n'a semblé y avoir aucune action dépressive, soit sur le système nerveux, soit sur le système circulatoire.

Les malades ou leur entourage n'ont pas été incommodés, comme ils le sont par l'odeur si caractéristique du salicylate de méthyle (1).

On peut s'assurer facilement que l'éther amylosalicylique est bien absorbé : il suffit pour cela, comme le fit M. Métroz, pharmacien en chef de l'hôpital de la Croix-Rousse, de rechercher dans les urines la coloration violette caractéristique des salicylates. On a pu se convaincre ainsi que l'élimination se faisait assez rapidement, et qu'on pouvait retrouver dans l'urine une bonne partie de l'acide salicylique employé.

Les observations que nous avons recueillies montrent que l'action analgésique du médicament s'est fait sentir très rapidement sur la région douloureuse où on en a fait l'application : Il semble que, après l'absorption cutanée, non seulement le salicylate d'amyle ait une action sur la maladie elle-même, mais particulièrement une action topique locale, calmante et résolutive à la fois.

(1) Lyonnet. De l'emploi thérapeutique du salicylate d'amyle, (*Lyon Médical*, nov. 1900).

Une des malades du service de M. le D^r Lyonnet est particulièrement intéressante à cet égard. C'était une femme qui avait des localisations rhumatismales multiples, en particulier aux deux membres supérieurs; elle fut traitée d'un côté par de simples enveloppements ouatés, de l'autre par une application de salicylate d'amyle, suivant la méthode de MM. Lannois et Linossier; le lendemain, elle témoigna d'une notable diminution des douleurs du côté où l'on avait appliqué ce médicament.

C'est là une véritable expérience qui semble bien démontrer l'action topique locale primitive. Il en résulte que l'on ne doit pas faire indifféremment le badigeonnage sur un point quelconque du corps plus ou moins éloigné de la région douloureuse, mais au niveau même de cette région.

La lenteur relative de l'absorption de l'éther amyl-salicylique par la peau a un grand avantage; si l'on introduisait par la voie stomacale des doses massives d'acide salicylique ou de salicylate de soude, l'acide salicylique étant absorbé dans ce cas très rapidement par la muqueuse du tube digestif on pourrait craindre des dangers; aussi, pour les éviter, est-on obligé de fractionner les doses qu'on prescrit à l'intérieur. Avec l'application externe on n'a pas à redouter ces inconvénients et l'on peut employer sans crainte d'assez grandes quantités du médicament.

Dans les observations que nous rapportons plus loin, on a employé en moyenne 3 à 4 grammes d'éther amyl-salicylique en badigeonnage; ces doses ont paru généralement suffisantes. Dans quelques cas,

les douleurs n'ayant pas complètement disparu après la première application, on en a fait une seconde ; on n'a pas noté de troubles consécutifs et l'amélioration a été très marquée. Il est certain qu'on pourrait employer des doses plus élevées ; on a bien employé sans autre inconvénient qu'une vive céphalalgie, 12 gr. de salicylate de méthyle sur la peau, et même jusqu'à 30 gr., à plus forte raison sans doute, on pourrait employer la même quantité d'éther amyl-salicylique, qui est encore moins toxique que ce dernier produit ; mais cette pratique nous semble tout au moins inutile, et nous croyons qu'elle peut être dangereuse.

Nous avons dit qu'on avait employé de préférence le salicylate d'amyle pur ; on peut également l'incorporer à des baumes ; mais il est douteux que l'absorption puisse se faire aussi bien de cette façon ; on a employé aussi un mélange de chloroforme, d'alcool et de salicylate d'amyle, avec de bons résultats.

USAGE INTERNE. — MODE D'EMPLOI. — DOSES.

Après avoir constaté par la pratique l'action bien-faisante de ce médicament à l'intérieur, sans que les malades aient eu à se plaindre d'aucun trouble consécutif, M. le Dr Lyonnet a songé à l'employer par la voie gastrique.

Les expériences physiologiques de MM. Chanoz et Doyon avaient bien montré que ce médicament, introduit au moyen d'une sonde, dans l'estomac du chien, produisait des vomissements et de la diarrhée ;

mais il fallait pour cela de très fortes doses (on avait employé dans ce cas 20 cc. chez un chien de moyenne taille) et on n'avait pas réussi à faire succomber l'animal soumis à l'expérience.

On pouvait espérer obtenir de bons résultats de l'emploi interne de l'éther amyl-salicylique, à cause justement de sa faible toxicité, et aussi de ce fait qu'il ne se dédouble qu'en milieu alcalin, c'est-à-dire dans l'intestin grêle, sous l'influence de la bile.

On pensait aussi n'avoir à craindre aucun inconvénient, la peau ou les muqueuses n'étant pas irritées par le contact.

M. le Dr Lyonnet l'a essayé sur deux malades de son service, dans des cas de rhumatisme; il a employé pour cela des capsules renfermant chacune 0 gr. 20 centigrammes de salicylate d'amyle et en a prescrit 10 par jour, c'est-à-dire une dose de 2 gr.

A la suite de ces tentatives, on n'a eu à noter aucun phénomène désagréable, et les malades ont été soulagés.

Il semble donc qu'on puisse employer sans crainte et avantageusement l'éther amyl-salicylique à l'intérieur; les dérivés salicylés par lesquels on a cherché à remplacer récemment le salicylate de soude, le salophène et l'aspirine surtout, paraissent justement avoir comme principaux avantages, d'être relativement moins toxiques, de ne se dédoubler qu'assez lentement, et dans l'intestin, de sorte qu'ils n'auraient pas d'action nocive sur l'estomac et ne provoqueraient pas le dégoût des aliments.

L'action dissolvante du salicylate d'amyle sur la

cholestérine et les calculs biliaires qui en sont formés, les propriétés analgésiques de son radical amylique, pourraient d'ailleurs le faire employer bientôt par la voie gastrique.

M. le D^r Lyonnet n'a pas dépassé chez ses deux malades 2 grammes par jour, mais il semble bien qu'on pourrait employer, sans inconvénients, des doses moyennes de 4 à 8 grammes et plus encore.

INDICATIONS.

L'éther amyl-salicylique semble, surtout jusqu'à présent, être indiqué dans le cas où l'on employait déjà le salicylate de méthyle. Nous croyons que l'odeur désagréable de ce dernier produit, la cuisson légère qu'il cause sur la peau, sa toxicité qui est assez élevée, doivent le faire remplacer par le dérivé amylique, comme nous pensons l'établir d'après les observations que nous reproduisons.

Dans le rhumatisme articulaire aigu, les applications locales de salicylate d'amyle calment les phénomènes douloureux, atténuent ou font disparaître la tuméfaction. Toutefois, l'action sur la fièvre ne paraît pas aussi nette, et comme dans ce cas il faut agir rapidement sur la maladie elle-même, plutôt que sur l'état local, qu'il faut juguler la fièvre, les salicylates à l'intérieur restent indiqués d'une façon toute spéciale. On pourrait donc prescrire par la voie gastrique le salicylate de soude, ou de préférence peut-être, le salophène ou l'aspirine, tandis que sur la peau, on appliquerait l'éther amyl-salicylique en badigeonnage.

L'application externe faisant déjà pénétrer dans l'organisme une quantité d'acide salicylique qui peut être importante, on diminuera d'autant les doses des médicaments internes; on courra ainsi moins de risque de provoquer des troubles consécutifs.

Si les formes aiguës du rhumatisme s'accompagnent de complications cardiaques, l'antipyrine à l'intérieur sera préférable, mais un badigeonnage cutané ne sera pas pour cela contre-indiqué, à condition qu'on se garde d'appliquer en trop grande quantité le salicylate d'amyle.

Mais si, dans les formes aiguës le produit n'est en somme indiqué que d'une façon accessoire, il n'en est plus de même dans les formes subaiguës ou chroniques, qui ne s'accompagnent pas de fièvre. Ici l'application externe suffit généralement à calmer les phénomènes douloureux, à atténuer la tuméfaction.

Les arthropathies goutteuses sont également justiciables de ce médicament : une fois absorbé, il agira comme le salicylate de soude, favorisant l'élimination de l'acide urique, s'annexant le glyocolle pour former l'acide salicylurique, et surtout il exercera une action locale analgésiante et résolutive.

Il semble plutôt indiqué dans la goutte chronique, de préférence au salicylate de soude qui peut entraîner de graves inconvénients, dans les cas où le rein est malade.

Dans d'autres arthrites, arthrite tuberculeuse, arthrite blennorrhagique, on a aussi employé avec succès l'éther amyl-salicylique : nous reproduisons deux observations qui en témoignent : dans l'une, par-

ticulièrement intéressante, on a pu calmer des douleurs très vives, au cou-de-pied, chez une jeune fille qui, avait eu une arthrite très probablement gonococcienne dans le cours d'une fièvre typhoïde.

Dans les névralgies, la sciatique surtout, on a obtenu de bons résultats par l'application locale ; on a pu atténuer les phénomènes douloureux, et rendre aux malades la possibilité de marcher, sans souffrir. Nous savons qu'on l'a employé aussi dans plusieurs cas de névralgies du trijumeau. Nous relatons plusieurs observations de névralgies intercostales qui ont disparu à la suite d'un ou deux badigeonnages de ce médicament.

De même qu'on a appliqué le salicylate de méthyle encore dans divers cas, points pleurétiques des tuberculeux, pseudo-névralgies du mal de Pott, douleurs fulgurantes du tabes, névrites, douleurs irradiées chez des cancéreux ; on peut certainement employer aussi, et de préférence l'éther amyl-salicylique qui peut rendre des services dans un très grand nombre d'états douloureux.

Outre les observations que nous avons recueillies, et qui montrent les bons résultats obtenus par les badigeonnages d'éther amyl-salicylique, notamment dans le service ou dans la clientèle privée de M. le Dr Lyonnet, nous pouvons donner l'opinion de M. le Dr L. Gangolphe qui emploie ce médicament depuis quelques mois, et n'a qu'à se féliciter de l'avoir substitué au salicylate de méthyle.

M. le Dr Michel l'a expérimenté sur de nombreux malades, et sur lui-même. Il lui reconnaît, en outre

de son odeur agréable, une grande supériorité sur le salicylate de méthyle : il calme la douleur mieux et plus rapidement que ce dernier.

Les indications de l'emploi interne de l'éther amylic-salicylique sont encore peu précises. Dans le rhumatisme, les médicaments qu'on emploie actuellement, semblent avoir supprimé, au moins en partie, les inconvénients du salicylate de soude; et l'utilité de l'éther amylique est ici moins évidente.

Cependant, les propriétés calmantes de ce dérivé amylique plus manifestes que dans la plupart des autres produits salicylés, son action dissolvante sur la cholestérine, *in vitro*, permettent d'espérer que ce médicament pourrait être employé avantageusement dans les cas de colique hépatique.

Le valérianate d'amyle est déjà considéré par beaucoup d'auteurs, comme un véritable spécifique de la lithiase biliaire. Il dissout la cholestérine *in vitro* dans la proportion de 1 gr. pour 4 gr. 50 de valérianate; si la quantité de cholestérine est trop grande, il la ramollit. Il doit donc dissoudre en partie les calculs biliaires et son emploi est nettement indiqué dans la lithiase du foie : il semble d'ailleurs agir au moins autant dans ce cas, par ses propriétés calmantes, antispasmodiques.

L'éther amylic-salicylique jouissant des mêmes avantages, il semble à *priori* très probable qu'il doit avoir la même action. Le salicylate de soude, d'ailleurs, est déjà un médicament qui tient une grande place dans les affections du foie, c'est un puissant cholagogue.

Nous aurions voulu, comme nous le conseillait M. le prof. Soulier, pouvoir expérimenter ce produit dans les cas de coliques hépatiques; malheureusement nous n'en avons pas encore trouvé l'occasion.

CONTRE-INDICATIONS.

Les contre-indications de l'éther amyl-salicylique sont sans doute celles des salicylates en général, puisque ce corps se dédouble dans l'organisme pour produire de l'acide salicylique. Mais sa toxicité moindre permet de penser que ces contre-indications sont moins absolues, en tout cas ne s'appliquent qu'à des doses qu'il ne paraît pas utile d'atteindre dans l'application locale — ni dans l'ingestion stomacale — Si le salicylate de soude ne doit pas être employé chez les cardiaques, par ce qu'il peut produire des phénomènes de collapsus, nous voyons déjà que les complications du côté du cœur ne sont plus une raison aussi absolue contre l'emploi du salicylate de méthyle sur la peau, sans doute parce que ce dernier est moins toxique, et que son absorption ne se fait que d'une manière relativement plus lente. Le salicylate d'amyle, à plus forte raison, aurait des contre-indications encore plus rares, toutefois nous croyons prudents de ne pas dépasser certaines doses.

Toutes les fois qu'il y a néphrite, on doit éviter l'emploi du salicylate de soude, car, l'acide salicylique ne pouvant s'éliminer assez complètement, on pourrait faire courir de graves dangers au malade; la lenteur de l'absorption par la peau pourrait permettre sans

doute, d'éviter ces graves inconvénients, à condition encore de n'employer que de faibles doses de salicylate d'amyle.

Sur la peau, on n'a pas noté jusqu'ici de phénomènes inflammatoires, mais il est évident que s'ils se produisaient, il faudrait cesser l'emploi du médicament.

OBSERVATION I.

(Résumée)

(Due à l'obligeance de M. le Dr LYONNET).

*Rhumatisme subaigu. — Œdème rouge des deux membres inférieurs.
— Erythème noueux (?)*

Marie J..., 37 ans, demeurant à Lyon, place Colbert, entre le 9 mai 1900 à Sainte-Blandine.

Rien dans ses antécédents. Aucune maladie à noter jusqu'à 33 ans. A cette époque, vives douleurs intercostales ; quinze jours avant son entrée à l'hôpital, la malade voit ses jambes enfler peu à peu, sans cause apparente.

Le 9 mai, à l'examen, on note du côté du cœur une légère tendance au rythme à trois temps. Rien aux autres organes.

Aux deux jambes, œdème léger allant du cou-de-pied jusqu'au genou, s'accompagnant de rougeur et de douleur à la pression, surtout au niveau des articulations du genou et du cou-de-pied, exaspérée par la pression et par les mouvements communiqués. Malaises généraux. Douleurs vagues dans la région rénale. Pas d'albuminurie ; T. normale.

Le 22 mai, persistance de l'œdème et des douleurs malgré le repos, et un traitement interne. Quelques plaques d'érythème noueux aux jambes.

Le 24 mai, enveloppement avec XXX gouttes d'éther amyl-salicylique de chaque côté. — Amélioration notable. La malade sort le 28.

OBSERVATION II.

(Résumée)

(Due à l'obligeance de M. le Dr LYONNET).

Rhumatisme articulaire aigu (2^e atteinte). — Insuffisance mitrale.

Jeanne Cl..., 68 ans, lisseuse, entre le 4 juillet 1900 à Sainte-Blandine.

Veuve avec trois enfants bien portants. Une fille morte à 25 ans, tuberculeuse.

Première atteinte de rhumatisme à 45 ans : la malade dut rester alitée pendant deux mois, souffrant de plusieurs jointures. Elle a conservé depuis de l'oppression, des palpitations. Elle a pris plusieurs fois de la digitale.

Il y a huit jours, nouvelle attaque : on constate de la tuméfaction accompagnée de douleurs vives aux deux cou-de-pied, au genou gauche, à l'épaule gauche, aux poignets et aux petites articulations des doigts.

Pouls bat à 96 ; un peu faible ; quelques intermittences ; au cœur, pointe difficile à sentir ; souffle systolique dans le 4^e espace, en dedans du mamelon, se propage vers l'aisselle. Pas de signes de rétrécissement mitral, ni d'insuffisance tricuspide ; goitre léger. Quelques râles sous-crépitaux du côté des poumons, au niveau des bases.

Disque épais d'albumine. Température à l'entrée : 40°3. Le 10 juillet, enveloppement au salicylate d'amyle de la jambe gauche. Diminution notable des douleurs surtout du côté où on a fait l'application.

OBSERVATION III.

(Résumée)

(Due à l'obligeance de M. le Dr LYONNET).

Arthrite rhumatismale.

Mélanie S...-B..., 43 ans, dévideuse, entre à Sainte-Blandine le 20 juillet 1900.

Pas de rhumatisme antérieur. Leucorrhées fréquentes pendant toute la vie.

Il y a huit jours, douleurs subites au niveau des articulations métacarpiennes, sans enflure. Bientôt, mêmes phénomènes du côté du pied, avec œdème assez marqué.

A son entrée à l'hôpital, rien aux membres supérieurs ; aux deux pieds œdème assez marqué, cédant en godet à la pression du doigt, limité à la face interne des malléoles,

Au pied droit, mouvements de flexion douloureux ; pied gauche indolore.

Rien aux viscères. Température à l'entrée : 37° 6. Pas d'albumine.

Le 23 juillet, température : 39°. Application de salicylate d'amyle aux deux membres ; l'enflure persiste, mais diminuée ; douleurs du pied droit très atténuées.

OBSERVATION IV.

(Résumée)

(Due à l'obligeance de M. le Dr LYONNET).

Néuralgie intercostale. — Arthrite tibio-tarsienne probablement rhumatismale.

Antoinette R..., 39 ans, ménagère, demeurant à Lyon, entre le 19 juillet 1900 à Sainte-Blandine.

Dans les antécédents, à noter une fièvre typhoïde à 17 ans. Surmenage depuis plusieurs années.

Quelques jours avant son entrée à l'hôpital, vives douleurs, lancinantes, au niveau de la région précordiale, s'irradiant dans la poitrine et l'épaule jusque derrière le dos. Une application de teinture d'iode donne de bons résultats.

Quelques jours après son entrée survient une tuméfaction douloureuse du pied gauche ; les mouvements de l'articulation tibio-tarsienne provoquent de vives souffrances.

Pendant quinze jours, la malade prend des cachets d'aspirine, sans grand résultat ; elle en demande la suppression, se plaignant qu'ils lui donnent des crampes d'estomac et des bourdonnements.

L'antipyrine semble avoir mieux agi.

Cependant la malade souffrant encore, on fait sur le côté douloureux de la poitrine, des applications d'éther amylosalicylique : on fixe la tarlatane et l'ouate autour du thorax par une bande circulaire.

On fait deux applications consécutives de 3 à 4 cc. chacune. La malade bientôt ne souffre plus.

OBSERVATION V.

(Résumée)

(Due à l'obligeance de M. le Dr LYONNET).

Rhumatisme articulaire, aigu, généralisé, fébrile ; assourdissement des bruits du cœur.

Marie D..., 20 ans, domestique, entre à l'hôpital de la Croix-Rousse le 7 septembre 1900.

Dans les antécédents, deux atteintes antérieures de rhumatisme, avec douleur et gonflement des jointures.

Il y a quinze jours, douleurs aux pieds avec violente céphalée. Puis ces douleurs se généralisent, en même temps qu'apparaît un peu d'œdème au niveau de l'articulation du genou droit.

A l'entrée : genou un peu gros, douleurs à la pression ; il n'y a rien aux autres jointures. Pas de température, sueurs abondantes.

Au cœur, bruits assourdis surtout à la pointe. Le 2^e bruit est traînant ; il semble qu'on perçoive parfois un peu de dédoublement. Pas d'albuminurie. Pas de phénomènes nerveux, ni de névropathie.

Le 10 septembre, enveloppement du genou avec l'éther amyl-salicylique : les douleurs qui n'étaient pas très vives ont disparu le lendemain ; le 11, on cherche le dédoublement du 2^e bruit, qu'on ne trouve pas.

OBSERVATION VI.

(Résumée)

(Due à l'obligeance de M. le Dr LYONNET.)

Arthrite aiguë.

Marie-Joséphine F..., 41 ans, lingère, entre le 9 juillet à Sainte-Blandine.

Père mort de pleurésie.

A 10 ans, coup de pied de cheval au genou.

Mariée, a eu 7 enfants : six sont morts, dont 4 de méningite. Son mari est en traitement à Longchêne pour une bronchite bacillaire.

Il y a quinze jours, douleurs lombaires ayant provoqué une syncope, puis douleurs violentes dans le bras et le genou droits.

A son entrée, la douleur seule persiste : il y a de la tuméfaction.

Des enveloppements successifs de salicylate d'amyle amènent une amélioration notable. L'enflure a diminué.

Le 23 juillet, la température s'étant élevée et atteignant près de 40°, on fait passer la malade en chirurgie.

OBSERVATION VII.

(Résumée)

(Due à l'obligeance de M. le Dr LYONNET.)

Arthrite tibio-tarsienne droite posttyphique probablement gonococcienne.

Jeanne D..., 21 ans, domestique, entre à l'hôpital de la Croix-Rousse, le 30 mai 1900.

Fièvre typhoïde, en mars dernier; dans le cours de sa maladie, douleurs très vives au pied droit, persistant depuis deux mois, rendant le sommeil impossible. Quelques jours après, enflure au niveau du cou-de-pied; à l'hôpital de Valence, où est traitée la malade, on applique d'abord des cataplasmes antiseptiques, puis on fait une incision en arrière de la malléole qui ne donne, paraît-il, que du sang. Après une atténuation passagère des douleurs, la malade sort de l'hôpital de Valence.

A son entrée à l'hôpital de la Croix-Rousse, la douleur a repris son acuité primitive. On note du gonflement autour des deux malléoles, les creux sont effacés, les articulations immobilisées dans le relâchement. A la pression, très vives douleurs au niveau de l'interligne; mouvements provoqués très douloureux.

Anesthésie en botte des deux côtés. Réflexes diminués. Légère atrophie de la jambe et même de la cuisse droite.

Sur la chemise, nombreuses taches symptomatiques d'un écoulement purulent. On examine la vulve qui est recouverte de liquide crémeux; le voisinage du méat est rouge. A l'examen microscopique du pus, pas de gonocoques. Quoi qu'il en soit, ces pertes étant très anciennes, on pense à une arthrite blennorrhagique.

Le 7 juin, enveloppement du cou-de-pied avec du salicylate d'amylo; diminution consécutive notable de l'enflure, et surtout des douleurs.

OBSERVATION VIII.

(Résumée)

(Due à l'obligeance de M. le Dr LYONNET)

Sciatique variqueuse droite. — Douleur articulaire au poignet droit.

Jeanne B..., 58 ans, entre le 4 août 1900, à Sainte-Blandine.

Dans les antécédents, on ne trouve que des coliques d'origine probablement hépatique. Puis douleurs lombaires il y a quatre mois, lorsque la malade essaie de se baisser ou de se relever. Depuis deux mois, douleurs dans les jambes, surtout à droite.

A la palpation, on provoque des douleurs sur le trajet des deux sciatiques (points rétro-trochantériens, fémoraux, poplités et malléolaires externes). Signe de Lasségue. Pas de signe de lésion médullaire. Nombreuses varices très développées sur les membres inférieurs. Sensibilité obtuse à leur niveau.

Pas d'albumine, ni de sucre.

Le 24 août, la malade se plaignant de douleur au poignet droit, on fait à ce niveau des applications d'éther amylo-salicylique.

Le 26, on note la disparition de ces douleurs, et une amélioration de l'état général.

OBSERVATION IX.

(Personnelle)

Poussée de rhumatisme articulaire aigu.

M. P. . . , 35 ans, bonne santé antérieure. Depuis quelques années, surmenage très marqué. Au mois de mai 1900 il fut malade, eut d'abord une angine, puis une attaque généralisée de rhumatisme articulaire aigu.

Des doses relativement faibles de salicylate de soude et d'antipyrine sont administrées, mais sans grand résultat. On conseille alors des badigeonnages au niveau des articulations douloureuses avec de l'éther amyl-salicylique.

Après cette application, on note une diminution assez rapide des douleurs et guérison du malade qui peut partir à la campagne.

OBSERVATION X.

(Personnelle)

Arthrites infectieuses. — Endocardite.

M^{me} M. . . , 40 ans, est atteinte au mois d'avril 1900 de poussées furoncleuses multiples au bras gauche : elle était alors au début d'une grossesse. L'accouchement a lieu au huitième mois, fin septembre. A ce moment elle avait déjà de grands accès de fièvre. Quelque temps après, apparition de douleurs intenses, accompagnées de gonflement, et siégeant aux deux poignets d'abord, puis au coude pied-droit.

Enveloppement avec salicylate d'amyle, et disparition rapide des douleurs aux poignets. Le gonflement du pied droit se maintient un peu plus, mais finit par céder.

Quelques jours après, apparition d'un souffle et de troubles cardiaques imposant le diagnostic d'endocardite infectieuse.

La malade succombe à la fin du mois de novembre.

OBSERVATION XI.

(Personnelle)

M^{me} X..., concierge, à Lyon, habite une loge très humide. Elle se présente avec tuméfaction et douleur au niveau du poignet droit. On ne trouve rien aux organes.

L'application d'un baume au salicylate d'amyle est suivi d'amélioration rapide.

OBSERVATION XII.

(Personnelle)

M^{me} C..., 32 ans. Aucune maladie antérieure. 2 enfants en bonne santé. Etat nerveux très marqué depuis quelque temps. Névralgies intercostales très violentes, surtout à gauche.

Frictions avec un mélange de chloroforme, d'alcool et de salicylate d'amyle. Disparition consécutive de la maladie, en deux ou trois jours.

OBSERVATION XIII.

(Personnelle)

M. L..., 44 ans, fabricant de soieries, a eu une crise un peu marquée de rhumatisme, il y a vingt ans. Quelques petites atteintes depuis; quelques déformations rhumatismales aux doigts.

En décembre 1900, douleurs articulaires vives localisées surtout à l'épaule et au coude du côté gauche.

Traitement par l'aspirine. Peu de modifications, peu de résultats. Sueurs abondantes.

On emploie alors un baume au salicylate d'amyle. Amélioration.

CONCLUSIONS

1° L'acide salicylique donne, avec l'alcool amylique, un éther qui est l'éther amyl-salicylique ;

2° Ce corps jouit des propriétés des salicylates et des dérivés amyliques ;

3° Il est très peu toxique ; il se dédouble dans le foie en acide salicylique qui s'élimine surtout par le rein, et alcool amylique ;

4° Il dissout bien la cholestérine *in vitro*, soit à l'état de pureté, soit en combinaison cholélithiasique ;

5° Il peut être employé avec succès dans le rhumatisme et divers états douloureux, ou en application externe, ou à l'intérieur ;

6° Il mérite de remplacer le salicylate de méthyle, à cause de son odeur agréable et de sa toxicité moindre.

Son emploi pourrait être essayé dans la lithiasé biliaire.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,

H. SOULIER.

Vu :

LE DOYEN,
LORTET.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR,
PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
G. COMPAYRÉ.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- BOURGET. — Communication sur l'absorption de l'acide salicylique. *Revue de la Suisse Romande*, 1893, pages 450 et 567.
- BEAUVILLARD. — Étude sur le salicylate de méthyle. Applications thérapeutiques. Ses avantages sur les liniments salicylés. Thèse de Paris, 1898.
- CHANOZ et DOYON. — Contribution à l'étude d'un éther amyl-salicylique. Action saponifiante du foie sur cet éther. *Journal de physiologie et de pathologie générale*, septembre 1900; *Lyon Médical*, 5 août 1900, 12 août 1900.
- CHATIN et GUINARD. — Contribution à l'étude pharmacodynamique de certains produits salicylés : Salicylate de méthyle sodé et salicylate de méthyle. *Lyon Médical*, 5 août 1900 et suivants.
- HARISPE. — Rhumatisme articulaire aigu. Thèse de Paris, 1897.
- L. HUSSON. — De l'absorption de l'acide salicylique par la peau et des frictions salicylées dans les affections rhumatismales. Thèse de Nancy, mars 1896.
- L. LAPINA. — Traitement du rhumatisme et d'autres affections justiciables de la médication salicylée par le salicylate de méthyle en applications locales. Thèse de Paris, 1898.

LYONNET. — De l'emploi thérapeutique du salicylate d'amyle. *Lyon Médical*, novembre 1900.

LINOSSIER et LANNOIS. — De l'absorption cutanée et de son application à la médication salicylée. *Bulletin de l'Académie de médecine*, 24 mars 1896.

LEMOINE. — Communication à la Société médicale des hôpitaux de Paris, 7 mai 1796.

LINOSSIER et LANNOIS. — Traitement du rhumatisme par le salicylate de soude. *Bulletin médical*, 27 septembre 1896.

LINOSSIER et LANNOIS. — Traitement du rhumatisme par les applications locales de salicylate de méthyle. Communication au Congrès de Nancy, août 1896.

LIRON. — Étude chimique, physiologique et clinique sur l'aspirine (acide acétylsalicylique). Thèse de Paris, novembre 1900.

MANQUAT. — Traité élémentaire de thérapeutique, de de matière médicale et de pharmacologie, 1900.

NOTHNAGEL et ROSBACH. — Traité de thérapeutique et de matière médicale.

SOULIER. — Traité de thérapeutique et de pharmacologie, 1891.

G. SÉE. — *Bulletin de l'Académie de médecine*, 25 juin et 3 juillet 1877.

SIREDEY. — Communication à la Société médicale des hôpitaux de Paris, 7 mai 1897.

SOURD. — Traitement du rhumatisme articulaire aigu par l'antipyrine, thèse de Lyon, juillet 1900.

J. TEISSIER. — Œdème aigu du poumon, *Presse Médicale*, août 1900; 13^e Congrès de médecine.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Avant-propos	5
Introduction	9
De la médication salicylée en général.....	12
Préparation de l'éther amyl-salicylique. — Propriétés physico-chimiques.	23
Action physiologique	28
Emploi thérapeutique et observations.....	38
Conclusions.....	57
Index bibliographique	59

